

Astma trudna do leczenia

a zewnątrzpochodne alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych

Difficult to treat asthma and extrinsic allergic alveolitis

SUMMARY

Extrinsic allergic alveolitis (EAA) derives from a pathological immunological response to inhaled antigens. It leads to shortening of breath, restrictive ventilatory defects, interstitial infiltration visible in medical imaging techniques (chest radiography, high resolution computer tomography) caused by a high build-up of activated T cells in the lungs. EAA constitutes approximately 4-15% of all interstitial diseases in Europe. Obstructive disorders, prevalent in a significant proportion of patients with EAA, as well as comorbidity of asthma and EAA often lead to incorrect or incomplete diagnosis. Only early and accurate diagnosis, combined with cessation of exposition to the causative factor allows for a full remission without permanent lung function impairment.

.....

Zewnątrzpochodne alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych jest nieprawidłową odpowiedzią immunologiczną na inhalację antygenów. Prowadzi ona do skrócenia oddechu, zaburzeń wentylacji płuc o typie restrykcyjnym, nacieków śródmiąższowych w płucach widocznych w badaniach obrazowych (rentgenografii klatki piersiowej, komputerowej tomografii wysokiej rozdzielczości) spowodowanych przez akumulację dużej liczby aktywowanych limfocytów T w płucach. Szacuje się, że 4-15% wszystkich śródmiąższowych chorób płuc w Europie to ZAZPP. Zaburzenia obturacyjne obecne u znacznego odsetka chorych z ZAZPP czy też współchorobowość na ZAZPP i astmę bardzo sprzyjają błędemu lub niepełnemu rozpoznaniu. Tylko wcześnie postawiona trafna diagnoza i przerwanie ekspozycji na czynnik sprawczy umożliwiają pełną remisję choroby bez upośledzenia sprawności układu oddechowego.

Pałczyński C.: Astma trudna do leczenia a zewnątrzpochodne alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych. *Alergia*, 2018, 4; 23-25

Astma jest jedną z najczęściej występujących chorób niezakaźnych – szacuje się, że cierpi na nią około 300 milionów ludzi. Obecnie stosowane metody leczenia astmy pozwalają przeważnie na osiągnięcie pożądanego stopnia kontroli choroby, jednak u 5-10% chorych nie udaje się tego uzyskać (1). Czynnikiem sprawczym tego ostatniego zjawiska są między innymi niezdiagnozowane schorzenia towarzyszące astmie czy też choroby, w których objawy astmy stanowią część obrazu klinicznego. Należy do nich alergiczne zapalenia pęcherzyków płucnych (2).

Zewnątrzpochodne alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych.

Pod pojęciem zewnątrzpochodnego alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych (ZAZPP) (ang. extrinsic allergic alveolitis) – synonim: zapalenie płuc z nadwrażliwości (ang. hypersensitivity pneumonitis) – rozumie się grupę śródmiąższowych chorób płuc o podłożu zapalnym będących wynikiem reakcji nadwrażliwości immunologicznej na powtarzaną inhalację różnych antygenów grzybów, bakterii i reaktywnych związków chemicznych (3). Z punktu widzenia diagnostyki bardzo wartościowa jest definicja o charakterze operacyjnym zaproponowana przez Cormier:

„Zewnątrzpochodne alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych jest nieprawidłową odpowiedzią immunologiczną na inhalację antygenów. Prowadzi ona do skrócenia oddechu, zaburzeń wentylacji płuc o typie restrykcyjnym, nacieków śródmiąższowych w płucach widocznych w badaniach obrazowych (rentgenografii klatki piersiowej, komputerowej tomografii wysokiej rozdzielczości) spowodowanych przez akumulację dużej liczby aktywowanych limfocytów T w płucach (4).

Wczesne rozpoznanie ZAZPP jest niezwykle istotne, ponieważ schorzenie to w postaci ostrej i podostrej poddaje się leczeniu a jego skutki mogą być w pełni odwracalne.

Epidemiologia

Szacuje się, że 4-15% wszystkich śródmiąższowych chorób płuc w Europie to ZAZPP. Selman i wsp. oceniają, że około 5–15% narażonych na pył organiczny choruje na ZAZPP. W przypadku niektórych ekspozycji zawodowych odnotowano bardzo wysoką zapadalność na ZAZPP (59% zatrudnionych przy obróbce metali narażonych na pyny chłodzące do maszyn, 37% pracowników ochrony zatrudnionych na basenach skażonych bakteriami Gram-ujemnymi) (2). Wysoka zachorowalność (powyżej 50% ekspozowanych) stawia pod znakiem zapytania twierdzenie, że każda postać ZAZPP jest skutkiem nadwrażliwości immunologicznej. U dzieci bardzo rzadko rozpoznaje się ZAZPP, co sugeruje niedoszacowanie częstości występowania w tej grupie. ZAZPP jest rozpoznawane w Polsce prawdopodobnie zbyt rzadko, a zidentyfikowane przypadki przeważnie dotyczą chorych z utrwalonymi zmianami w obrazie radiologicznym płuc

Etiologia

Opisano wiele czynników etiologicznych ZAZPP (bakterie, grzyby, pierwotniaki, reaktywne związki chemiczne), których przykłady zamieszczono w tabeli 1. Ekspozycję na większość z nich można potwierdzić za pomocą badania obecności precypityn w surowicy oraz mikrobiologicznych i toksykologicznych badań środowiskowych (3).

Obraz kliniczny

ZAZPP może przybierać postać ostrą, podostrą lub przewlekłą. Ostatnio podważa się słuszność wyodrębnienia postaci podostrej,



Prof. dr hab. n. med.
Cezary Pałczyński

Dr n. med.
Izabela Kupryś-
Lipińska

Lek.
Piotr Łacwik

Prof. dr hab. n. med.
Piotr Kuna

Klinika Chorób
Wewnętrznych,
Astmy i Alergii,
UM
Łódź

Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. n. med.
Piotr Kuna

Słowa kluczowe:

zewnątrzpochodne
zapalenie pęcherzyków
płucnych, astma,
diagnostyka różnicowa,
współchorobowość

Key words:

extrinsic allergic
alveolitis, asthma,
differential diagnostics,
comorbidity

jakkolwiek wymaga to dalszych badań. Przebieg choroby zależy od częstości i wielkości ekspozycji, rodzaju inhalowanego antygeny, a także od predyspozycji osobniczych. Najczęstszymi dolegliwościami są kaszel i duszność. Jeżeli towarzyszą im świsły w klatce piersiowej i zmiany obturacyjne w spirometrii – mylne rozpoznanie astmy jest wysoce prawdopodobne.

nych objawów należą uporczywy kaszel i poczucie narastającej duszności. Z czasem dołączają się objawy serca płucnego.

Zarówno w postaci podostrej, jak i przewlekłej ZAZPP podczas badania przedmiotowego mogą być słyszalne trzeszczenia u podstawy płuc, czasem widuje się palce pałeczkowate, będące złym czynnikiem rokowniczym (3).

1
Tab.

Przykłady populacji obciążonych ryzykiem zewnątrzpodochodnego alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych z wyszczególnieniem źródeł czynników etiologicznych

Populacja	Źródło narażenia i czynnik etiologiczny
Ekspozowani wewnątrz budynków mieszkalnych	Nawilżacze powietrza (termofilne promieniowce, <i>Klebsiella spp.</i> , <i>ameba</i> , <i>Alternaria tenuis</i> , <i>Aureobasidium pullulans</i> , <i>Penicillium notatum</i> , <i>Aspergillus spp.</i>) Wilgotne pomieszczenia (<i>Trichosporon cutaneum</i> , <i>Cephalosporium spp.</i>) Wanny (<i>Mycobacterium avium</i> , <i>Cladosporium spp.</i>)
Rolnicy	Spleśniałe/skażone surowce roślinne (grzyby pleśniowe, <i>Saccharopolyspora rectivirgula</i>)
Hodowcy ptaków	Pierze, naskórek, odchody ptaków (białka surowicy)
Hodowcy pieczarek	Kompost stosowany w pieczarkarniach
Kuśnierze, hodowcy zwierząt futerkowych	Naskórek i sierść zwierząt
Operatorzy maszyn	Chłodziva do szlifierek, tokarek i skrawalnic (<i>Pseudomonas fluorescens</i> , <i>Stahylococcus capitis</i> , <i>Rhodococcus spp.</i> , <i>Bacillus pumilus</i> , <i>Aspergillus Niger</i> , mykobakterie)
Pracownicy przemysłu chemicznego	Pianki poliuretanowe, kleje, elastomery, lakiery (diizocyjaniany)
Browarnicy	Zgniły słód
Wytwórcy enzymatycznych proszków do prania	Enzymy (<i>Bacillus subtilis</i>)
Pracownicy przemysłu drzewnego	Próchniejące drewno (<i>Serpula lacrymans</i>)
Stolarze	Pył drzewny (<i>Alternaria spp.</i>)
Kierowcy traktorów z klimatyzacją	Zanieczyszczone instalacje klimatyzacyjne (<i>Rhizopus spp.</i>)

Ostra postać choroby wywołana jest maszyną, powtarzającą się ekspozycją prowadzącą po upływie 4–8 godzin od narażenia do pojawienia się dolegliwości takich, jak: gorączka, dreszcze, poty, złe samopoczucie, bóle głowy i mięśni oraz obniżenie stopnia wysycenia hemoglobiny tlenem. Towarzyszą im suchy kaszel i duszność. Objawy ustępują najczęściej samoistnie po ustaniu narażenia na pył organiczny, już po 24–48 godzinach od momentu pojawienia się dolegliwości, jednak poczucie choroby może utrzymywać się przez kilka tygodni. U chorych obserwuje się przyspieszenie częstości tętna i oddechów, a w badaniu przedmiotowym stwierdza się obecność trzeszczeń u podstawy obu płuc. Ta postać ZAZPP może być wyjątkowo łatwo mylnie rozpoznana jako ostra infekcja dolnej części układu oddechowego, szczególnie w przypadku rzadziej występującej ekspozycji (np. u dziecka karmiącego w parku gołębie).

Podostra postać choroby — pojawia się w wyniku ekspozycji mniej intensywnej, ale za to częstszej. Chorzy najczęściej skarżą się na duszność wysiłkową, kaszel, występują stany podgorączkowe, brak łaknienia oraz spadek masy ciała.

Postać przewlekła — jest skutkiem ciągłego, niewielkiego narażenia. Może rozwinąć się po pojedynczym bądź wielokrotnym ostrym ataku choroby lub jako następstwo postaci podostrej. U wielu osób początek choroby może być skąpoobjawowy. Do najczęściej zgłasza-

Diagnostyka

Badania czynnościowe układu oddechowego

Badania czynnościowe układu oddechowego u osób z rozpoznaną ostrą postacią choroby wykazują obecność zmian restrykcyjnych, których największe nasilenie przypada w 4.–6. godzinie po narażeniu na pył organiczny. Mogą pojawiać się również zaburzenia o typie obturacji. Często zmianom tym towarzyszy obniżenie ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętnicznej oraz zmniejszenie pojemności dyfuzyjnej dla tlenu węgla. Powyższe zmiany mogą utrzymywać się przez okres 4–6 tygodni.

U osób z przewlekłą postacią choroby obserwuje się obecność zmian o charakterze restrykcji, obturacji bądź o charakterze mieszanym. Często tej postaci choroby towarzyszą: zmniejszenie pojemności dyfuzyjnej płuc, spoczynkowa hypoksemia nasilająca się podczas wysiłku i czasami hiperkapnia. Zaburzenia obturacyjne skojarzone są często z obecnością rozedmy.

U około 22–60% osób z rozpoznaniem ZAZPP stwierdza się obecność nadreaktywności oskrzeli. Najczęściej pojawia się ona u osób z ostrą postacią choroby i utrzymuje do kilku tygodni od momentu narażenia na czynnik sprawczy, a w przypadku osób z astmą — obecna jest cały czas (2,3).

Badanie radiologiczne klatki piersiowej

W początkowym okresie choroby, szczególnie w postaci ostrej i podostrej, najczęściej stwierdza się cienie drobnooplamiste i siateczkowate, przeważnie w dolnych i środkowych polach płucnych. Niekiedy można zaobserwować zlewanie się zacienień, co daje obraz „mlecznej szyby”. W jednym z badań u 4% osób z rozpoznaną ostrą postacią choroby nie ujawniono żadnych zmian w badaniu radiologicznym klatki piersiowej, a u pozostałych 40–45% - zmiany te były tak niewielkiego stopnia, że mogły zostać łatwo przeoczone. Wskazuje to na konieczność zachowania wyjątkowej ostrożności diagnostycznej i podważa obiegowy pogląd o obecności zmian radiologicznych w ZAZPP (2).

W przewlekłej fazie choroby obserwuje się zmiany siateczkowato-guzkowe, a nawet drobnojamiste w postaci „plastra miodu”. Najczęściej występują one w środkowych i górnych polach płucnych. Czasem powyższym zmianom towarzyszą radiologiczne objawy rozedmy. U chorych z zaawansowanym etapem choroby w badaniach dominują cechy rozsianego włóknienia płuc.

Szczególna rola w diagnostyce obrazowej ZAZPP przypadku tomografii komputerowej płuc wykonanej techniką wysokiej rozdzielczości (ang. high-resolution computer tomography – HRCT). Pozwala ona na rozpoznanie dyskretnych, nieuchwytnych w standardowym badaniu radiologicznym zmian w miąższu płucnym a także umożliwia identyfikację niezależnych radiologicznych czynników ryzyka zgonu w przewlekłej postaci ZAZPP (obszary „plastra miodu” z obecnością rozstrzeni oskrzeli z pociągania) (2,3).

Badania laboratoryjne

Nie istnieją badania laboratoryjne, których wyniki pozwalają na pewne rozpoznanie ZAZPP. Nadal panuje obiegowy pogląd o przełomowym znaczeniu obecności precypityn w surowicy jako biomarkera ZAZPP.



Precypityny są tylko i wyłącznie biomarkerem ekspozycji a nie biomarkerem choroby. A zatem obecność precypityn jest jedynie pewnym istotnym elementem wspomagającym rozpoznanie ZAZPP ale w żadnym razie nie przesądza o takiej diagnozie.

Precypityny wykrywa się w surowicy 3–30% zdrowych rolników i aż u 50% zdrowych hodowców gołębi. Obecność precypityn w surowicy nie ma znaczenia rokowniczego dla dalszego przebiegu choroby, jak również prognozowania co do jej rozwoju u zdrowych osób.

We krwi obwodowej osób z ostrą postacią ZAZPP obserwuje się umiarkowaną leukocytozę, ze wzrostem liczby neutrofilii i zmniejszoną liczbą limfocytów. Odnotowuje się również podwyższone OB, wzrost stężenia immunoglobulin klasy IgG, IgA i IgM oraz białka C-reaktywnego w każdej postaci choroby. Niekiedy w surowicy osób z powtarzającymi się ostrymi atakami ZAZPP obserwuje się wzrost stężenia enzymu konwertującego angiotensynę. U części osób z ZAZPP występuje podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej w surowicy. Rzeczywista wartość prób skórnych z antygenami w diagnostyce ZAZPP nie znalazła dotychczas zadowalającego potwierdzenia (3).

Badanie popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych

U chorych na ZAZPP w czasie ostrego ataku choroby wzrasta odsetek granulocytów obojętnochłonnych w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych (ang. broncho-alveolar lavage fluid – BALF). Takie zmiany utrzymują się do 48 godzin po inhalacji antygeny, a od około 12. godziny od narażenia, odnotowuje się wzrost liczby i odsetka limfocytów na korzyść limfocytów CD8+. Wzrost liczby limfocytów w BALF może utrzymywać się nawet do 3 lat od momentu ustąpienia objawów klinicznych i przerwania ekspozycji na pył organiczny.

Limfocytoza w BALF, obecna we wszystkich postaciach klinicznych ZAZPP, podobnie jak dodatni wynik oznaczenia precypityn w surowicy nie jest tu swoistym biomarkerem schorzenia. Występuje w wielu chorobach i stwierdzona została także u osób zdrowych ekspozowanych na materiał organiczny (3).

Badanie histopatologiczne

Badanie histopatologiczne może być pomocne przy ustaleniu rozpoznania ZAZPP, jednak zmiany obserwowane w tej jednostce chorobowej nie są patognomiczne. Według Coleman i Colby w ZAZPP obserwuje się charakterystyczną triadę zmian histopatologicznych — nacieki limfocyarno-plazmocytarne wzdłuż dolnych dróg oddechowych i w miąższu płucnym oraz pojedyncze, nieulegające martwicy ziarninaki w miąższu płucnym, ścianach pęcherzyków płucnych i oskrzelików. Proces zapalny nigdy nie dotyczy tu ścian naczyń.

Próby prowokacyjne

Próby prowokacyjne mają na celu zarówno identyfikację nieznanych dotychczas antygenów, oraz służą do potwierdzenia rozpoznania choroby. Należy pamiętać, że mogą one zaostrzyć stan kliniczny i potencjalnie wpłynąć na przebieg ZAZPP.

A zatem takie badania nie powinny być tutaj rutynowo przeprowadzane, ale głównie dla potrzeb orzeczniczych oraz w przypadku zaistnienia wątpliwości co do ostatecznego rozpoznania (2,3).

Rozpoznanie

ZAZPP rozpoznaje się w oparciu o bardzo wnikliwą analizę narażenia pacjenta w środowisku komunalnym i zawodowym, danych klinicz-

nych oraz wyników badań dodatkowych. Współpraca pacjenta i jego edukacja są tutaj niezwykle istotne.

Skojarzenie koincydencji (szczególnie powtarzanej) ekspozycji na znany czynnik etiologiczny ZAZPP z objawami klinicznymi (tożsamymi z infekcją układu oddechowego) pojawiającymi się kilka godzin później jest kluczowe dla rozpoznania postaci ostrej ZAZPP i pełnego wyleczenia chorego.

Identyfikacja czynników etiologicznych ZAZPP w środowisku chorego z astmą i zmianami śródmiąższowymi w obrazie radiologicznym płuc może w sposób radykalny wpłynąć na trafne rozpoznanie i właściwy przebieg dalszego postępowania terapeutycznego.

Postać ostrą ZAZPP można rozpoznać z wysokim prawdopodobieństwem gdy:

1. stwierdzono ekspozycję na znany czynnik etiologiczny,
2. w surowicy wykryto precypityny przeciwko temu czynnikowi,
3. występują nawracające epizody dolegliwości,
4. dolegliwości pojawiają się 4-8 godzin po narażeniu,
5. w badaniu fizykalnym stwierdza się trzeszczenia wdechowe,
6. występuje utrata masy ciała.

Dotychczas nie ustalono wiarygodnych kryteriów rozpoznania podostrej i przewlekłej postaci ZAZPP (2).

Postępowanie terapeutyczne

Obok terapii farmakologicznej (głównie glikokortykoidów systemowych stosowanych wg. powszechnie dostępnych standardów dla ZAZPP) kluczową rolę pełni identyfikacja źródeł ekspozycji i ich unikanie. Współpraca pacjenta jest tu po prostu niezbędna. Pacjent powinien odegrać rolę „detektywa”, co jest możliwe tylko w przypadku gdy jest on odpowiednio wyedukowany. Jeżeli ekspozycja jest nieunikniona należy zastosować środki ochrony osobistej dróg oddechowych (odpowiednie certyfikowane maski) (3).

Diagnostyka różnicowa

ZAZPP wymaga różnicowania głównie z śródmiąższowymi zapaleniami płuc, samoistnym włóknieniem płuc, sarkoidozą, berylozą i zespołem toksycznym wywołanym ekspozycją na pył organiczny. Na etapie wstępnego rozpoznania największą trudność sprawia różnicowanie ze śródmiąższowymi zapaleniami płuc, a przypadku obecności zaburzeń obturacyjnych – z astmą i jej zaostreniami (3).

Podsumowanie

ZAZPP jest grupą chorób o niejednolitej etiologii. ZAZPP rozpoznaje się na podstawie bardzo szczegółowej analizy wywiadu lekarskiego z uwzględnieniem oceny występowania potencjalnych źródeł ekspozycji na czynniki etiologiczne w środowisku komunalnym i zawodowym, obrazu klinicznego, wyników badań laboratoryjnych i obrazu radiologicznego płuc. Żaden z powyższych elementów rozważany indywidualnie nie przesądza o diagnozie. Nadal zbyt dużą wagę w diagnostyce ZAZPP przywiązuje się do obecności zmian w obrazie radiologicznym płuc i precypityn w surowicy. Zaburzenia obturacyjne obecne u znacznego odsetka chorych z ZAZPP czy też współchorobowość na ZAZPP i astmę bardzo sprzyjają błędnemu lub niepełnemu rozpoznaniu. Tylko wcześniej postawiona trafna diagnoza i przerwanie ekspozycji na czynnik sprawczy umożliwiła pełną remisję choroby bez upośledzenia sprawności układu oddechowego (2).

Klinika Chorób Wewnętrznych,
Astm i Alergii
ul. Kopcińskiego 22
90-153-Łódź
Tel : +48 426776950
Fax: +48 426781176
e-mail: kancelaria@barlicki.
inernetdsi.pl

**Pracę nadesłano
25.10.2018
Zaakceptowano do
druku 25.10.2018**

Konflikt interesów nie występuje.
Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.